ENCEPHALITES ET MALADIES A PRIONS

Objectifs :

1.connaitre le concept d' encéphalite du point de vue du neurologue et les données épidémiologiques de base

1.a.concept d' encéphalite ?

♦encéphalite pour le neurologue ne correspond pas à l' étymologie classique : inflammation de l' encéphale qui est un mode réaction non spécifique à une agression : autour d' une tumeur , il y a une réaction

2.connaitre le concept de maladie à prions ou d' encéphalopathie Subaigue spongiforme transmissible et leur impact au plan sanitaire.

3.connaitre les bases physiopathogéniques des encéphalites aigues , aides à la compréhension des 2 principales présentations cliniques et préciser les agents infectieux responsables.

4.décrire la sémiologie des encéphalites aigues et des encéphalopathies Subaigues spongiformes transmissibles.

5.décrire l' algorithme de Liverpool des encéphalites aigues.

6.réunir les arguments du diagnostic en fonction du terrain immuno- compétent Ou non.

7.connaitre le Kit d' examens urgents.

8.établir le traitement urgent d' une encéphalite herpétique

9. connaitre les mesures sanitaires en cas de suspicion d' une maladie à prions.

10.savoir que le diagnostic d' une encéphalite est un diagnostic d' exclusion d' une encéphalopathie toxique ou métabolique et ne pas méconnaitre un syndrome de Reye.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

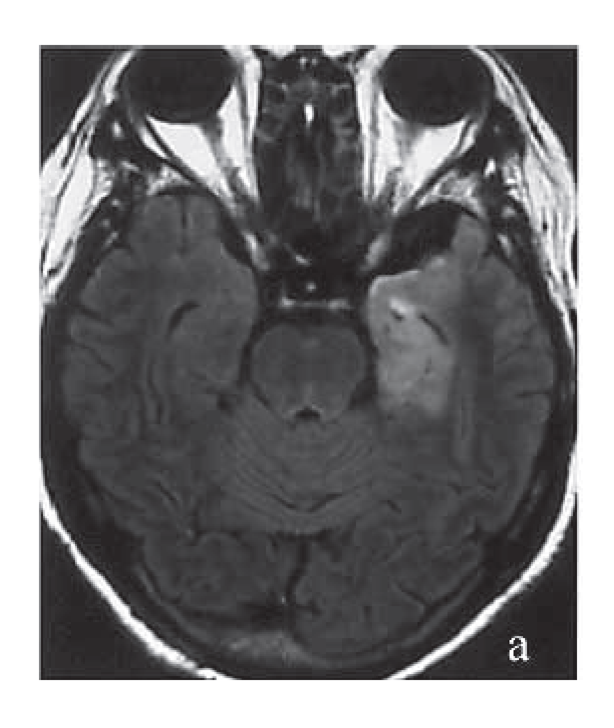
MINISTERE DE L' ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

GRADUATION DE NEUROLOGIE

ENCEPHALITES ET MALADIES A PRIONS

PR ELIAS ATTAL



octobre 2016

I. DOMAINE DE DEFINITION.

Une encéphalite est pour le neurologue « toute inflammation non suppurée de l' encéphale , elle exclue donc l' abcès cérébral , dont le substratum histologique obligatoire est l' infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire périvasculaire , du pour 80% des cas à des virus.Du mécanisme phyiopatho-génique en cause va découler une présentation clinique particulière.

Les encéphalites aigues qui sont la présentation phare de ce cours , sont une Urgence médicale et doivent toujours être abordées en fonction de 3 éventualités :

a) Patient immuno- compétent
b) Patient immuno- incompétent (SIDA)
c) Patient de retour de voyage ou niche écologique spécifique .

Les maladies à prions ou encéphalopathies subaigues spongiformes transmissibles sont étudiées avec les encéphalites parce qu' elles partagent avec ces dernières un dénominateur commun : elles sont dues à un agent infectieux ou prion (acronyme de protéinaceous isomorphe nuclear particle), non conventionnel : il se multiplie sans posséder d' acide nucléique et est résistant à tous les procédés classiques de désinfection. La maladie humaine emblématique est représentée par la maladie de Creuztfeldt Jacob.

II.PHYSIOPATHOGENIE

►.ENCEPHALITES AIGUES :

1. INFECTIEUSES

1.a. Directes

≈ virus (neurotropisme : ARBO , VZV, HSV, rage , influenza , entérovirus..)+++

≈ bactéries (mycoplasme , listériose , syphilis)

≈ parasites (trypanosomiase)

1.b. Indirectes

≈ en rapport temporaire avec une infection en dehors du SN (BK ,Paludisme, Cryptoccocose).

≈ ou faisant suite à une réaction immune croisée (ADEM : Fièvres éruptives de l' enfance , vaccinations).

2.NON INFECTIEUSES.

≈ Hashimoto , LED…

≈ Auto- immunes : avec auto – AC dirigés contre des récepteurs membranaires. (VGKC, NMDA : syndrome de Rasmussen)

Puisque la majorité des encéphalites sont virale , les modèles utilisés sont les virus.

On distingue 2 modèles

a)Encephalite aigue par agression virale directe

le virus en cause est neurotrope , c' est à dire qu' il a des recepteurs au niveau du SNC.il va pénétrer dans l' organisme par voie hématogène (piqure..) ou par les filets nerveux (sensitifs : rage) , olfactifs ou trijumeau (herpès).

Une fois dans l e neurone (pericaryon) , il va se multiplier et bougeonner Pour certains et se deverser dans le secteur extracellulaire ou il va être détruit Par le système immun. Le pouvoir cytopathogène du virus va s' exprimer En quelques jours , pas au-delà de 15 jours à 3 semaines.c' est le decès ou la guérison avec sequelles ou pas.Dans ce cas de figure , c' est la substance grise qui touchée de façon prépondérante !

b) Encéphalite aigue à médiation immune ou Encéphalopathie aigue disséminée.

Ici le virus n' a pas de neurotropisme , mais possède dans ses enveloppes des Protéines qui ont une homologie antigénique avec la myéline de l' hôte (MBP, Ou protéine basique encéphalitogène) qui à l' occasion de sensibilisation Répétée provoquée une réaction immune croisée (mimétisme moléculaire) , A l' origine d' une démyélinisation inflammatoire.Dans ce cas de figure ,c' est La substance blanche qui est touchée de façon prépondérante !

2.**ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES SUBAIGUES TRANSMISSIBLES OU A PRIONS.**

La protéine prion normale est un composant normal de la membrane cellulaire, Particulièrement abondante dans la région diencéphalique.elle est codée par le gène PRNP situé sur le Chr 20.elle servirait à la transduction du signal intercellulaire .cette protéine en devenant anormale va changer de conformation spatiale et devenir en quelque sorte toxique pour la cellule qui va se vider de organelles et au microscope un aspect caviardé : une éponge , d' ou le nom de spongiose. Cette transmission se fait de l'homme à l' homme comme dans le Kuru , de l' animal à l' homme comme dans le cas du nouveau variant.

Cette transmissibilité est influencée par le génotype du codon 129 de la PRNP de l' hôte qui est le siège d' une homozygotie Met /Met dans 100% du nouveau variant de maladie de Creuzfeldt – Jacob.Dans les formes familiales , il s' agit de mutations.

III.**SEMIOLOGIE DU TABLEAU D' ENCEPHALITE AIGUE**

La plupart des encéphalites aigues entrainent un léchage des méninges et réalisent dans prés de la moitié des méningo- encéphalites. 2 éléments sont réunis à des degrés variables :

1.un syndrome infectieux

La fièvre est presque constante autour de 40°C.

2.**un syndrome encéphalitique :**

a) les troubles de la conscience sont constant , de l' obnubilation au coma.

Ils sont fluctuants , ce qui les opposent au tableau d' encéphalopathie métabolique qui adopte un profil en plateau.

b)des manifestations neurologiques irritatives :

crises d' épilepsies généralisées ou partielles mais volontiers répétitives voire état de mal.

Des mouvements anormaux : tremblements , myoclonies , chorée…

c)des manifestations neurologiques déficitaires

hémiplégie , paraplégie ,cécité…aphasie.., amnésie

d) Des manifestations psycho- comportementales
Irritabilité , hallucinations , agressivité , apathie…

IV. CORRELATIONS CLINICO-PATHOGENIQUES

1.ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE EAAVD

Il s' agit d' une atteinte de la substance grise de façon prédominante Ou quasi exclusive.dans ce cas , on retrouve à l' histologie , un infiltrat Inflammatoire lympho-plasmocytaire peri- artériel et la présence de in situ d' inclusions (débris des virus..).le LCR peut être positif dans les 10 premiers jours.en revanche ,la seroconversion apprécie après 10jours d' intervalle a valeur de diagnostic rétrospectif et par conséquent pas d' intérêt en urgence .Par contre la PCR dans le LCR est le gold standard , mais il peut y avoir de faux négatifs.

Les signes neurologiques d' abord négatifs sont les troubles de la Conscience et le reflet de l' atteinte du cortex associatif (aphasie , agnosie..).

Les signes neurologiques irritatifs qui traduisent une atteinte des aires Primaires du cortex cérébral vont s' exprimer par des crises d' épilepsies

motrices ou sensorielles : hallucinations ,illusions..

l' atteinte des noyaux gris de la base entrainent des mouvements anormaux , myoclonies , tremblements, chorée , ballisme..

L' atteinte des régions préfrontale dorso- latérale ou des noyaux gris peut aboutir à un apathie (déficit de la motivation ..) . alors qu' une lésion frontale ventrale va entrainer une irritabilité , impulsivité .l' atteinte des régions temporale interne entraine une amnésie des faits récents.

L'imagerie cérébrale repose sur le scanner cérébral au minimum afin d'éliminer une hémorragie cérébrale ou une tumeur. L' hypodensité (densité proche de celle du LCR donc en noir) évalue surtout l'importance de l' œdème.

L'IRM cérébrale est la référence surtout en séquence FLAIR elle détecte plus précocément l' œdème cytotoxique dans les premières 48heures en pondération T2 sous l' aspect de zones d' hyperintensités (BLANC) au niveau du cortex cérébral .

les virus en causes sont : Rage , HSV1(herpès simplex type 1) , Polio , ARBO (virus transmis par les arthropodes) ,Influenzae , Varicelle ,VIH.

Les bactéries en causes : BK , Listériose , Mycoplasma pneumoniae .

2. ARGUMENTS EN FAVEUR D' UNE ENCEPHALOMYELITE AIGUE DISSEMINEE.

Il s' agit ici d' une atteinte de substance blanche (myéline) .on retrouve à l' histologie un infiltrat inflammatoire peri- veineux sans inclusions et avec une démyélinisation prédominante. L' étude virologique du LCR n' a pas d' intérêt puisque les virus sont fugaces.L'examen cytologique du LCR montre

souvent une hyperprotéinorachie avec plus de 100éléments (lymphocytes) et un liquide clair .

Sont concernées les régions cérébrales sous corticales péri-ventriculaires , mais surtout le cervelet , le nerf optique , la moelle.lorsque l' ensemble est atteint , on parle alors d' encéphalomyélite disséminée car elle touche de manière diffuse l' ensemble du SNC.

La symptomatologie clinique est le reflet de l' atteinte intense et sévère de la myéline qui va retentir sur l' axone !

par conséquent , les grandes voies de passage de la motricité , de la somesthésie

sont lésées avec in fine , des hémiplegies , hémianesthésies .. ; la formule sémiologique paraplégies , fièvre , trouble d e la conscience , troubles sphinctériens signe le diagnostic d' encéphalomyélite aigue disséminée.

Il en va de même de la notion de névrite optique rétrobulbaire.

L' IRM cérébrale montre des zones d' hyperintensités en T2 , de même âge prenant le contraste ,dans la substance blanche cérébrale ; dans la moelle les zones hyperintenses en T2 dépassent plus de 2 métamères ; il s' agit ici d' un œdème vasogénique !

les noyaux gris sont très fréquemment touchés alors que le corps calleux est le plus souvent épargné !

Les virus responsables sont ceux des fièvres éruptives de l' enfance :

Rougeole ,varicelle , rubéole , oreillons et aussi les complications des vaccins notamment , celui de la rage préparé sur souriceaux nouveau –né qui contient des traces de myéline ; de fait entre la 9ème et la13 ème injection

il se produit une réaction immune croisée entre les reliquats de myéline du vaccin e la myéline de l' hôte !

Ces EMAD se manifestent après un intervalle libre de 5 à 8 jours après défervescence ou la déflorescence de l' exanthème par une reprise de la fièvre , trouble de la conscience et signes neurologiques.

V.ALGORITHME DU DIAGNOSTIC D'ENCEPHALITE AIGUE

Il se décline en plusieurs étapes :

1.Signes cliniques de suspicion d' encéphalite aigue

a) Kit minimum : glycémie- urée- FNS– sérologie VIH – téléthorax.

b) règle ABCD et USI si trouble de la conscience.

2.IMAGERIE CEREBRALE après PL Si :

a) Score de Glasgow <12

b) signes neurologiques focaux.

c) anomalies posturales : décortication , décérébration

d)œdème papillaire

e)bradycardie + HTA

f) VIH >O

g) crise d' épilepsie généralisée non stabilisée ou crise d' épilepsie partielle.

3. Résultats de la PL

Eléments pertinents de méningo - encéphalite:

a) ME virale : liquide clair – lymphocytes – glucose normal

b)ME bactérienne : liquide trouble (clair : décapitée ?)- neutrophiles

glucose bas.

b) BK : liquide clair ou citrin – lymphocytes- glucose bas.

4.Etape étiologique : 3 scénarios peuvent être considérés .

A) PATIENT IMMUNO- COMPETENT

1. Dans tous les cas : HERPES
2. Situations particulières :
   a) Signes gastro- intestinaux : Rotavirus ..
   b)Signes respiratoires : Mycoplasma pneumoniae , Influenzae, SRAS ?

   c)Grossesse , consommation de lait cru… : Listériose

c) Notion de contage de tuberculose : BK.
d) Absence d' anamnèse : Séroconversion VIH !

B)PATIENT IMMUNO- INCOMPETENT

Il faut évoquer les infections opportunistes et doser les CD4+

dans le sang.

a) Toxoplasmose
b) CMV
c) Cryptococose
d) Virus JC ?
e) Lymphome

C)PATIENT DE RETOUR DE VOYAGE OU ZONE D'ENDEMIE.

1.Rage

2.Paludisme

3.West Nile

4.Ebola ?

5.SRAS ?

6.H1N1 ?

VI. ENCEPHALITES AIGUES CHEZ L' IMMUNO-COMPETENT.

VI.1.ENCEPHALITE HERPETIQUE.

Il s' agit dans la plupart des cas de l' herpès simplex type 1.l' herpès type 2 est impliqué dans les méningites néonatales.

Le mode d' invasion de l'HSV1 explique la signes cliniques :

La primo- infection herpétique est une gingivo-stomatite et par la suite le virus reste quiescent dans le ganglion de Gasser. Après baisse de l' immunité le virus est réactivé et chemine par voie antérograde via le V3 (nerf mandibulaire) dans le cerveau : région temporale interne (à l' origine des troubles mnésiques), temporale latérale et inférieure (à l' origine de l' aphasie de type Wernicke) , par les radiations optiques temporales (à l' origine de quadranopsie supérieure. Par ailleurs , l' invasion ou réinfestation peut se faire par le nerf olfactif et Etre à l' origine de troubles frontaux !

Au total , l' encéphalite herpétique se présente à la phase d' état par :

1. **Une amnésie** des faits récents.
2. Des troubles du comportement frontaux (apathie ou irritabilité)ou temporaux (tristesse , état paranoide)
3. **Une quadranopsie homonyme supérieure**

4. Des crise d' épilepsies volontiers partielles complexes (auditives , olfactives..)

En fait ces signes sont observées à la phase d' état , bien tardifs. Les signes de début sont aspécifiques : méningés dominés par les céphalées et les troubles du comportements inhabituels .

Depuis l' avènement de l'IRM cérébrale , la PL n' est plus intéressante que pratiquer une PCR du DNA viral , maiis qui n' est pas toujours disponible.. la séroconversion du taux des AC anti HSV1 à 10 jours d' intervalle sert à la confirmation tardive !

l' IRM montre une ou des zones inter -mixées d' œdème et d' hemorragie au niveau temporal et ou frontal et noyaux gris de la bese surtout chez l' enfant.

En définitive , au moindre doute , il faut traiter par Aciclovir qui inhibe l' enzyme de réplication du virus.il doit être instauré dans le meilleur des cas avant j4 ou avec un score de **Glasgow >6 !**

on pratique une PCR puis on administre 15mg/kg/J toutes les 8 heures pendant 14 js.on contrôle la PCR , et si elle est positive , on reprend le **traitement pendant 7 jours.**

Parmi les séquelles , on relève

a) le syndrome **de Kluver et Bucy** par nécrose des Pôles temporaux est redoutable avec un e tendance à explorer les objets par la bouche .
b) des crises d' épilepsies pharmaco-résistantes.

VI .2.Listériose neuro- méningée

Des signes aspécifiques peuvent débuter la symptomatologie : méningite

Et troubles gastro- intestinaux.en revanche l' atteinte asymétrique des VII et des Dernières paires crâniennes associées à une ataxie cérébelleuse est évocatrice . Dans le LCR , le glucose est normal à l'inverse du BK. Le scanner cérébral montre des images d' abcès au niveau du tronc cérébral et du cervelet.

Le sérodiagnostic se fait par hémocultures et la réaction de fixation du complément.

Ce tableau potentiellement mortel est sensible à l' association ampicilline – Aminosides.les céphalosporines de 3ème génération sont contre- indiquées !

VII. Méningo –encéphalite Tuberculeuse .

La dissémination du BK se fait par voie hématogène.la lésion est un granulome caséeux dont la rupture va coloniser les méninges , les espacesSous-arachnoidiens et générer une inflammation des vaisseaux cortico- méningés et une fibrose des citernes de la base (inter-pédonculaire et pontique) à l'origine d' infarctus cérébraux et d'hydrocéphalie. Le tableau clinique est d' allure subaigu est évocateur par :

a) atteinte des nerfs crâniens : III, IV , VI , VII ,VIII , mais aussi du II.
b) les crises d' épilepsies sont rares chez l' adulte (50% chez l' enfant)
c) le déficit moteur avoisine 40%.

La PL évocatrice est :

a)pleiocytose à prédominance lymphocytaire (600-700/mm3)

b)glucose bas (surtout ratio Lcr/Ser <0.5)

c)protéines >1g/L

La culture du Mycobactérium (3 semaines) n'est pas sensible ainsi que la PCR (DNA) du BK (48 h) génée par d' éventuels inhibiteurs de PCR dont le sang dans le liquide prélèvement.

L' imagerie CT- Scan cérébral ou IRM doit se faire après injection de produit de contraste.elle montre des images de rehaussement au niveau des

leptoméninges et des hyperintensités en T2 à l' IRM au niveau pontique et mésencéphalique.

VII.PATIENT IMMUNODEPRIME

Il faut évoquer une infection opportuniste. Il existe une corrélation entre le taux De lymphocytes CD4+ et l'agents infectieux en cause :

1. **Toxoplasmose :** taux de CD4+ compris entre 200et 100/mm3
   la sérologie est négative (absence d' AC chez l' immunodéprimé). Le tableau est celui d' un syndrome d' HIC.
   L'IRM cérébrale montre des images d' abcès (en anneau) dans les hémisphères cérébraux (jonction SG/SB) ,les noyaux gris centraux c cervelet.
   Le traitement repose sur les sulfadiazine et pyriméthamine pendant 15 jours.si échec , il faut penser au lymphome !

2. **Cytomégalovirus** : le taux de CD4+ est autour de 50/mm

Les signes évocateurs enn dehors de signes d' HIC sont :

•une pan-sinusite rebelle

•des flous visuels (corps flottants)

•pneumopathie

l' IRM cérébrale montre un rehaussement des parois ventriculaire (ventriculite).le traitement repose sur le ganciclovir.

VIII. PATIENT DE RETOUR DE VOYAGE OU ZONE D'ENDEMIE

VIII.1.NEUROPALUDISME.

Le parasite en cause est le plasmodium falciparum en zone intertropicale et vivax en afrique noire .le réservoir est l' anophèle femmelle qui pique la nuit et déverse par sa salive les sporozoites .

il ya d' abord un cycle exo-érythrocytaire (foie) puis erythocytaire .

la colonisation des hématies va aboutir à 2 phénomènes :

a) mécanique

les GR parasités présentent à leur surface des excroissances appelées knobs qui vont ralentir dans leur progression dans les vaisseaux et les séquestrer au niveau de tous les organes : cerveau , foie , poumon , rein.

L' hypoxie va entrainer un œdème en particulier cérébral.

b)immunologique

il a une véritable vascularite à complexes immuns et sécrétion de TNFalpha.

c)biochimique

le parasite libère une substance pyrogène , l' hémolysine :

Il s' en suit une hémolyse avec comme conséquence : anémie , ictère , Hépato -splénomégalie .

L' accés palustre se fait en 3 stades : frissons – chaleur – sueur .

Le Paludisme pernicieux se présente sous 2 formes :

☻ **Neuropaludisme :**

•coma profond

•T > 40° C

•**convulsions** , hypotonie (opisthotonos chez le nourrisson) , sueurs.

☻ **Forme algide**

•T< 36° C

•**état de choc**

•ictère –hépatosplénomégalie

•décès par complications : rénale –respiratoire- CIVD- hypoglycémie.

Le diagnostic repose sur la goutte épaisse qui demande un délai de 2 à 3 h !

Le traitement des formes graves repose sur la Quinine en perfusion .

VIII.2.Rage.

Il existe 2 réservoirs du virus : le chien et la chauve – souris.la contamination

Se fait par morsure ou par voie aeérienne.le virus emprunte les filets nerveux

Sensitifs de l' axone vers le corps cellulaire du ganglion sensitif.

Les régions électivement atteintes sont : le tronc cérébral – noyaux gris

centraux et le système limbique et la moelle.

l' incubation peut durer jusqu' 1 an !

On décrit 2 formes cliniques :

a) Rage furieuse

•troubles de la conscience
•spasmes musculaires inspiratoires (par inhibition des cellules de Renshaw) de la région pharyngée à l' origine d' hydrophobie.
•dysautonomie

b)**Forme paralytique**

il s' agit d' un tableau de syndrome de Guillain et Barré fébrile !

le traitement est basé sur :

☻ sérothérapie au point de morsure par immunoglobuline

☻ vaccination (cellules diploides humaines) : 0-3-7-14-28

IX.ENCEPHALITES AUTOIMMUNES

►la fréquence des EAI à Ac anti –NMDA est plus élevée que l' étiologie virale chez le sujet jeune.

►atteinte limbique :

≈ troubles mnésiques.

≈troubles du comportements et émotionnels (peur , agressivité..)

≈ dysautonomie (PA , thermorégulation..)

≈ troubles du sommeil

≈ crises d' épilepsie , mouvements anormaux

►DC : imagerie IRM : temporale interne et frontale

► TRT : immunoglobuline humaines administrées par voie IV.

X. MALADIES A PRIONS

L' ancêtre de ces maladies est **le Kuru (frisson)** qui sévissait dans années 1950

- en nouvelle guinée anglaise au sein d'une tribu , les **Foré** qui

s'adonnait à un rite funéraire : les femmes consommaient le ceveau des morts

et les hommes consommaient les muscles.

Seuls les femmes étaient atteinte et la maladie s' exprimait par :

1.**une ataxie cébelleuse** dominée par un tremblement.

2.une démence d' évolution rapide

3.**un décès ineluctable** en moins de 1 an.

Une tribu voisine , mais à distance génétique totale s' adonnait à ce rite , mais elle n' avait pas le **Kuru** .il a été établi par la suite que pour que le Kuru survienne , il faut une prédisposition génétique (comme on l' a vu au niveau du **codon 129)** et une pénétration du prion pathologique dans l' organisme.

C' est ce que l' on a pu voir avec :

a)les cas de maladie de **Creuztfeldt -Jacob** après traitement par hormones de croissance infectée , ou après implants stéréotaxiques cérébraux infectés.

b) C' est aussi le cas du nouveau variant de la maladie **de Creuztfeldt - Jacob** après consommation de viande bovine infectée (vache folle).dans ce cas contrairement à la maladie de **Creuzfeldt Jacob classique** ou existe de démence et des myoclonies , la maladie débute par troubles psychiatriques.l'IRM retrouve un hypersignal au niveau des **pulvinars du thalamus.**

Tous ces tableaux cliniques apparaissent plusieurs années après l' introduction de l' agent infectieux dans l' organisme.

La détection de la protéine **14.3.3** dans le LCR (chromatographie) est le critère biologique actuel de la maladie.

Ce sont des maladies à déclaration obligatoire. De plus , il existe des Recommandation OMS concernant de stérilisation de matériels

Chirurgicaux :**Autoclavage>134°C pendant 30mn !**

X.CONCLUSION.

Les encéphalites aigues représentent une urgence médicale et sont dominées par l' herpès par sa fréquence .cependant il faut avoir éliminé devant un drame cérébral une encéphalopathie métabolique. Parmi les causes d' encéphalopathies métaboliques il ne faut pas **le syndrome de Reye** qui est un cytopathie mitochondriale qui survient après intoxication salicylée reconnue par l' effondrement de tous les paramètres hépatiques sans ictère et hépato-spléno mégalie !